

# Τα ελικοειδή μονοπάτια που οδηγούν απ' το γονότυπο στον φαινότυπο

RICHARD STROHMAN  
Science 2002; 296, 701-703

Απόδοση στα ελληνικά: ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ  
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α' ΚΑΑ-ΝΝΘΑ

*Οι φαινότυποι των ανθρώπινων νόσων ρυθμίζονται όχι μόνο από τα γονίδια, αλλά και από πιστά αυτο-οργανούμενα, δυναμικά δίκτυα. Αυτά τα δίκτυα ποικίλουν από μεταβολικές οδούς έως οδούς μεταγωγής σημάτων που ρυθμίζουν την έκκριση των ορμονών. Όταν διαταράσσονται, τα δίκτυα μεταβάλλουν την παραγωγή τους σε ουσίες και ενέργεια, ανάλογα με το περιβάλλον τους. Έτσι προκύπτει ένας φυσιολογικός ή ένας παθολογικός φαινότυπος. Η μελέτη της δυναμικής αυτών των δικτύων με προσεγγίσεις, όπως η ανάλυση του μεταβολικού ελέγχου, θα μπορούσε να δώσει νέες πληροφορίες σχετικά με την παθολογία και την θεραπεία σύνθετων νοσημάτων.*

**Η** κυτταρική και η μοριακή βιολογία, σε συνάρτηση με νέες θεωρητικές ειδικότητες, μας έχουν μεταφέρει από μια απλουστευτική άποψη του γενετικού ντετερμινισμού (η άποψη ότι σύνθετα χαρακτηριστικά ελέγχονται από ένα μόνο γονίδιο) σε μια περισσότερο ρεαλιστική ερμηνεία, σύμφωνα με την οποία τα γονίδιά μας έχουν μια σημαντική, ωστόσο μερική, συνεισφορά<sup>1</sup>.

Οι μοριακοί βιολόγοι ανακάλυψαν εκ νέου την βαθιά πολυπλοκότητα της σχέσης ανάμεσα σε γονότυπο και φαινότυπο. Δεν είναι όμως σε θέση να την ερμηνεύσουν: κάτι λείπει. Το στοιχείο που λείπει προσδιορίστηκε πριν από 35 χρόνια από τον Michael Polanyi, ο οποίος περιέγραψε τους μηχανισμούς της ζωής και τις πληροφορίες του DNA σαν «οριακές καταστάσεις με μια αλληλουχία ορίων πάνω από αυτές (a sequence of boundaries above them)»<sup>2</sup>. Σήμερα, οι βιολόγοι που εργάζονται στη βιολογία των συστημάτων (Systems Biology) αναφέρονται σε αυτές τις οριακές καταστάσεις σαν επίπεδα αντίστασης, ή αντιστάσεις ελέγχου, όπως υπογραμμίζεται στον πίνακα 1. Η μοριακή βιολογία έδειξε ότι κατά την πρόοδο από τον γονότυπο στον φαινότυπο, εισάγονται πολλά επίπεδα ελέγχου. Κάθε επίπεδο ελέγχου ορίζεται από ένα δυναμικό σύστημα αυτο-οργανούμενες πρωτεΐνες, το προϊόν του οποίου διέπεται από νό-

**Οι μοριακοί βιολόγοι ανακάλυψαν εκ νέου την βαθιά πολυπλοκότητα της σχέσης ανάμεσα σε γονότυπο και φαινότυπο. Δεν είναι όμως σε θέση να την ερμηνεύσουν: κάτι λείπει. Το στοιχείο που λείπει προσδιορίστηκε πριν από 35 χρόνια από τον Michael Polanyi, ο οποίος περιέγραψε τους μηχανισμούς της ζωής και τις πληροφορίες του DNA σαν «οριακές καταστάσεις με μια αλληλουχία ορίων πάνω από αυτές**

μους που είναι ακόμη εν πολλοίς άγνωστοι. Ο Polanyi παρομοίασε την σύλληψη του των επιπέδων ελέγχου με μια εικόνα από το σκάκι: «Η στρατηγική του παίκτη επιβάλλει όρια στις πολλές κινήσεις που ακολουθούν τους κανόνες του παιχνιδιού, αλλά το ενδιαφέρον μας (στην πειραματική βιολογία) εστιάζεται στα όρια, δηλαδή στη στρατηγική, όχι στις διάφορες πιθανές κινήσεις που επιτρέπονται από τους κανόνες». Η μοριακή βιολογία, προσπαθώντας να καθορίσει τα επίπεδα ελέγχου, εστίασε στις «κινήσεις» των γονιδίων και των πρωτεϊνών, αλλά αγνόησε κατά πολύ τη στρατηγική που υιοθετούν τα δυναμικά δίκτυα των πρωτεϊνών που παράγουν τους φαινότυπους από

τους γονότυπους. Η βιολογία των συστημάτων καθόρισε σαν στόχο της την διαλεύκανση της στρατηγικής που χρησιμοποιούν τα κύτταρα, ούτως ώστε σε ανώτερα επίπεδα οργάνωσης (ιστοί, όργανα και οργανισμοί) να προκύψουν ιεραρχικά προσαρμοσμένες συμπεριφορές, μέσα σε μεταβαλλόμενες γενετικές και περιβαλλοντικές συνθήκες<sup>3</sup>. Στο επίκεντρο αυτών των προσπαθειών βρίσκεται η ανάγκη να κατανοήσουμε την πραγματική σχέση μεταξύ γονιδίων και πρωτεϊνών και τη δυναμική των πολύπλοκων συστημάτων από τα οποία συντίθεται αυτή η σχέση.

Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει ώστε να καταστεί δυνατή μια πρόβλεψη των φαινοτύπων με βάση τις τράπεζες πληροφοριών (genomics, proteomics). Αλλά αυτές οι τράπεζες δεν περιέχουν επαρκείς πληροφορίες, ώστε να καθορισθεί η συμπεριφορά ενός πολύπλοκου συστήματος. Η σχέση μεταξύ του γονότυπου και του φαινότυπου «δια μέσου των συστημάτων» εκφράζεται ίσως καλύτερα από τη διατύπωση του Howard Pattee<sup>4</sup>. Οι δυναμικές περιγράφουν νόμους (λειτουργικοί κανόνες), που ελέγχουν τη συμπεριφορά (τον φαινότυπο) κάθε αυτοοργανούμενου συστήματος, του οποίου οι πρωτεΐνες κωδικοποιούνται από γονίδια. Συνεπώς, αναμένουμε ότι οι διάφορες μεταβατικές καταστάσεις που φαίνονται στον πίνακα 1 οφείλουν να περιληφθούν

⇒ νουν νόμους που διέπουν μια ιεραρχικά διατεταγμένη αλληλεπίδραση μεταξύ πρωτεϊνών και μεταξύ πρωτεϊνών και περιβαλλοντικών σημάτων. Ομοίως, στην περίπτωση των πρωτεϊνών που συνδέονται με το DNA (επίπεδο 1, πίνακας 1), αναμένουμε να κατανοήσουμε τους νόμους που διέπουν τη σύνδεση μεταξύ πρωτεϊνών και μικρών μορίων, όπως τα δινουκλεοτίδια της νικοτιναμίδης της αδενίνης (NAD/NADH), των οποίων η συγκέντρωση είναι το σύμβολο της βιοενεργειακής κατάστασης του κυττάρου. Οι συνδεδεμένες με το DNA πρωτεΐνες, που «αισθάνονται» τα επίπεδα του NAD/NADH, είναι ικανές να μετατρέψουν αυτή την «αίσθηση» ενεργειακής ετοιμότητας ενός κυττάρου σε μια πληροφορία που μεταβάλλει τη γονιδιακή έκφραση και συνεπώς μεταβάλλει τον κυτταρικό φαινότυπο που εξαρτάται από την ενέργεια<sup>5-7</sup>.

Τα συστήματα που ρυθμίζουν τη μετάβαση από το επίπεδο του transcriptome σε αυτό του proteome (επίπεδο 2) και από το επίπεδο του proteome σε αυτό ενός πολύπλοκου συστήματος (επίπεδο 3) είναι, επί του παρόντος, στο επίκεντρο εντατικών ερευνών. Παραμένουμε όμως σε πλήρη άγνοια ως προς τους νόμους που διέπουν την εξάρτηση από το περιβάλλον και την ενσωμάτωση των περιβαλλοντικών σημάτων στη διαδικασία παραγωγής (output) αυτών των συστημάτων. Αντίθετα, στο επίπεδο των μεταβολικών δικτύων, είναι σαφές ότι ο φαινότυπος (η παραγωγή ενέργειας και ύλης) είναι προβλέψιμος με βάση τους γνωστούς νόμους της χημείας, δηλαδή τους νόμους της κινητικής και της θερμοδυναμικής<sup>8</sup>. Τα μεταβολικά δίκτυα, όπως η γλυκόλυση και ο κύκλος του μιτοχονδριακού τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA) είναι

κοινά σε όλα τα κύτταρα. Η ανάλυση του μεταβολικού ελέγχου (metabolic control analysis, MCA), στην οποία γίνεται αναφορά σε αυτό το κείμενο, ίσως μας αποκαλύψει μεταβολές στο δυναμικό των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων και σε σχετικές πρωτεΐνες-κλειδιά που «αισθάνονται» αυτό το δυναμικό και που με τη σειρά τους, σχετίζονται με την έκφραση γονιδίων και συνεπώς με τον φαινότυπο νοσημάτων (πίνακας 1).

### Η ανάλυση του μεταβολικού ελέγχου (MCA) και τα πολύπλοκα νοσήματα

Τα μεταβολικά συστήματα είναι όμοια σε όλα τα ανθρώπινα κύτταρα. Είναι υπεύθυνα για τη μετατροπή της ύλης σε ενέργεια (ATP) και συνεπώς στις πολλές λειτουργίες που είναι απαραίτητες για την υγεία και τη ζωή. Όταν αυτά τα συστήματα βλάπτονται λόγω ελαττωματικών γονιδίων ή πρωτεϊνών ή λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων, αδυνατούν να προμηθεύσουν ενέργεια στο επίπεδο όπου είναι τοποθετημένα. Έτσι, ο οργανισμός σαν σύνολο αδυνατεί να διατηρήσει την υγιή λειτουργία του. Αυτά τα συστήματα, όπως αναμένεται, είναι επίσης εξοπλισμένα με ποικίλους μηχανισμούς: εναλλακτικές οδούς, μέσω των οποίων τα φυσιολογικά επίπεδα «βιοενεργειακού δυναμικού» μπορούν να αποκατασταθούν και να διατηρηθούν ακόμη και ενώπιον γενετικών ή περιβαλλοντικών μεταβολών.

Η θεωρία του μεταβολικού ελέγχου βασίζεται σε δύο θεμελιώδεις αρχές για τη ρύθμιση των μεταβολικών συστημάτων: την κατανομή του ελέγχου και την υπερμοριακή οργάνωση των πολλών ενζύμων που απαρτίζουν κάθε μεταβολική οδό.

Αυτό σημαίνει ότι ο έλεγχος των παραγών μιας μεταβολικής οδού κατανέμεται μεταξύ όλων των ενζύμων της οδού και ότι κάθε ένζυμο ή αρκετά ένζυμα μπορεί να καταστούν περιοριστικοί παράγοντες, ανάλογα με τις τοπικές συνθήκες. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των ενζύμων είναι τέτοια ώστε δεν είναι δυνατό να μεταβληθεί η δραστηριότητα ενός ενζύμου χωρίς να επηρεαστεί όλο το σύστημα. Οι παραπάνω δύο αρχές έχουν επιβεβαιωθεί για τις μεταβολικές οδούς της γλυκόλυσης και του κύκλου του TCA στα μιτοχόνδρια<sup>9,10</sup>. Η εξαρτώμενη από το περιβάλλον ρύθμιση του πολυενζυμικού συστήματος δημιουργεί ένα ιδιαίτερο πρόβλημα: πώς μπορεί κανείς να αναλύσει ένα τόσο πολύπλοκο σύστημα με τόσες πολλές αλληλεπιδράσεις και μεταβλητές;

Η MCA παρέχει μια θεωρητική βάση για τη μέτρηση της ευαισθησίας των ενζύμων σε πολλούς παράγοντες (όπως στη συγκέντρωση των καταλυόμενων ουσιών, στα ιόντα κ.λπ.). Χρησιμοποιώντας αυτές τις ποσοτικές μετρήσεις από ανθρώπινους ιστούς και εξισώσεις της κινητικής και της θερμοδυναμικής, είναι δυνατή η ταυτοποίηση όχι μόνο των κρίσιμων σημείων, αλλά επίσης των επιδράσεων των ελαττωματικών γονιδίων και του περιβάλλοντος στις κυτταρικές βιοενεργειακές διαδικασίες σε φυσιολογικούς ή παθολογικούς ιστούς. Με λίγα λόγια, ο φαινότυπος -η ροή ύλης και ενέργειας μέσω ενός συστήματος- είναι προβλέψιμος από ποσοτικές μετρήσεις που ορίζονται από κινητικές και θερμοδυναμικές εξισώσεις. Δεν χρειάζεται επιπλέον στρατηγικές. Εδώ πρέπει να υπογραμμισθεί ότι ο μεταβολισμός αποτελεί μία παγκόσμια και προβλέψιμη διαδικασία, που χαρακτηρίζει όλους τους φαινότυπους. Η MCA θα

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΕΠΙΠΕΔΑ ΡΥΘΜΙΣΗΣ – ΤΟΠΟΙ ΟΡΙΟΘΕΤΗΣΗΣ – ΠΑΝΩ ΑΠΟ ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

### Επίπεδα και μεταβάσεις

1. Από το γονιδίωμα στο transcriptome
2. Από το transcriptome στο proteome
3. Από το proteome στο δυναμικό σύστημα
4. Από τα δυναμικά συστήματα στο φαινότυπο

### Δυναμικό ρυθμιστικό σύστημα

Επιγενετική ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης<sup>5</sup>. Περιλαμβάνει οδούς που ανιχνεύουν ενεργειακά επίπεδα (επίπεδα οξειδοαναγωγής) και καταστέλλει την μεταγραφή του DNA όταν αυξάνονται τα επίπεδα του NADH<sup>6,7</sup>. Ρυθμιστικοί περιοριστικοί παράγοντες, όπως η μετα-μεταγραφική μεταβολή των πρωτεϊνών.

Π.χ. τα μεταβολικά δίκτυα της γλυκόλυσης και της μιτοχονδριακής οξειδοαναγωγής διαθέτουν ρυθμιστικό έλεγχο που κατανέμεται σε όλα τα ένζυμα ενός δικτύου.

Ο έλεγχος ενός φαινότυπου, όπως μία νόσος, ίσως να εντοπίζεται σε ένα μόνο ρυθμιστικό σύστημα (π.χ. μεταβολικό ή ορμονολογικό) ή να κατανέμεται σε πολλά συστήματα και σε πολλά επίπεδα.

μπορούσε λοιπόν να καταστεί μια σημαντική παράμετρος για την κλινική ανάλυση των ανθρώπινων νοσημάτων. Αυτή η προβλεψιμότητα ενός πολύπλοκου βιολογικού συστήματος έρχεται σε αντίθεση με άλλα συστήματα και επίπεδα ρύθμισης<sup>3</sup>, για τα οποία είναι άγνωστοι οι θεμελιώδεις νόμοι και οι σχετικές εξισώσεις.

Οι βασικές αρχές της MCA έχουν επιβεβαιωθεί και εφαρμοσθεί, άμεσα ή έμμεσα, σε ζωντανά συστήματα, όπως κυτταρικά μοντέλα δύο νευροεκφυλιστικών νόσων: της νόσου του Alzheimer (AD) και της νόσου του Parkinson. Το ερευνητικό αίτημα ήταν η πληρέστερη κατανόηση αυτών των δύο νοσημάτων, με όρους μεταβολικού ελέγχου και πιθανής μεταβολικής θεραπείας. Ωστόσο, είναι περίεργο ότι αυτή η ερευνητική οδός στο χώρο των νευροεκφυλιστικών παθήσεων αρχίζει με παρατηρήσεις που αφορούν τόσο διάσπαρτα ζητήματα, όσο οι κρίσεις πείνας, η κινητικότητα του σπέρματος και η καρδιακή λειτουργία με ή χωρίς ινσουλίνη<sup>11</sup>. Κοινό σε όλες αυτές τις καταστάσεις είναι ότι φυσιολογικά επίπεδα των κετονικών σωμάτων, του βήτα υδροξυ-βουτυρικού οξέος και του ακετικού οξέος (και οι δύο φυσιολογικοί μεταβολίτες) αποκαθιστούν ή ενισχύουν τη βιοενεργειακή λειτουργία σε: 1) άτομα σε νηστεία, που εμφανίζουν παθολογικά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης<sup>12</sup>, 2) σπέρμα βοοειδών, το οποίο σε πειραματικές συνθήκες όπου προστέθηκε βήτα υδροξυ-βουτυρικό οξύ, η κινητικότητα του σπέρματος αυξήθηκε παράλληλα με τη συνολική μεταβολική δραστηριότητα<sup>13</sup>, 3) πειραματικά μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας, όπου οι καρδιές των πειραματοζώων ανταποκρίνονται στα κετονικά σώματα, όταν αυτά προστίθενται στον ορό, με προκύπτουσα αύξηση του κλάσματος εξώθησης κατά 30% (τα κετονικά σώματα μειώνουν την κατανάλωση οξυγόνου)<sup>9,10</sup>. Όλα αυτά τα αποτελέσματα αποδίδονται σε ένα κοινό μηχανισμό: τα κετονικά σώματα εισέρχονται στις ενεργειακές, μεταβολικές οδούς του κύκλου του TCA και στα μιτοχόνδρια μέσω μιας οδού που δεν προϋποθέτει την είσοδο της γλυκόζης μέσω ένας πολυενζυμικού συμπλέγματος, της μείζονος πυρουβικής δεϋδρογενάσης (PDH). Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η οδός των κετοσωμάτων είναι θερμοδυναμικά περίπου κατά 25% περισσότερο αποτελεσματική από τη γλυκόζη<sup>9-11</sup>.

Όταν χορηγηθούν σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις που δεν μπορούν να προκαλέσουν κετοξέωση, τα κετοσώματα είναι ένα εναλλακτικό, βιοενεργειακά περισσότερο αποτελεσματικό καύσιμο (σε σύ-

γκριση με τη γλυκόζη) για πολλά κύτταρα και ιστούς. Πράγματι, έχουν μελετηθεί για την ταχεία επούλωση των τραυμάτων<sup>14</sup>. Ωστόσο, το ερευνητικό ενδιαφέρον είναι αποκλειστικά στραμμένο στα γονίδια και στις πρωτεΐνες<sup>15,16</sup>.

Η πιθανότητα μιας θεραπευτικής χρήσης των κετοσωμάτων στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις είναι υπό συζήτηση. Τόσο η AD, όσο και η νόσος του Parkinson χαρακτηρίζονται από νευρωνικό θάνατο σε εγκεφαλικές περιοχές όπου εναποτίθενται αμυλοειδή ή άλλα πεπτιδία. Οι ουσίες αυτές θεωρούνται νευροτοξικές, αν και ο μηχανισμός της τοξικότητάς τους παραμένει άγνωστος. Με βάση τα παραπάνω, είναι ενδιαφέρον να ερευνηθεί ένας προτεινόμενος, μεταβολικός μηχανισμός για την τοξικότητα των αμυλοειδών πεπτιδίων: τα αμυλοειδή αναστέλλουν το ίδιο πολυενζυμικό σύμπλοκο PDH που αναφέρθηκε παραπάνω. Στοιχεία που υποστηρίζουν μια μεταβολική ανεπάρκεια για την τοξικότητα των αμυλοειδών παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά από τους Hochi και συνεργάτες στα 1996<sup>17,18,19</sup>. Η πιθανότερη ερμηνεία για τη διάσωση των δηλητηριασμένων με αμυλοειδή κυττάρων από τα κετοσώματα είναι ότι ο μεταβολισμός των κετοσωμάτων αποκαθιστά το φυσιολογικό απόθεμα ενέργειας και επίσης βοηθά στη σύνθεση της ακετυλχολίνης που είναι απαραίτητη για την εγκεφαλική λειτουργία.

Οι ερευνητές αυτοί ανέφεραν επίσης ότι οι πρωτογενείς καλλιέργειες μεσεγκεφαλικών ντοπαμινεργικών νευρώνων αποθνήσκουν όταν εκτίθενται στην ουσία MMP1, η οποία προκαλεί συμπτώματα όμοια με αυτά της νόσου του Parkinson. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, θα μπορούσε κανείς να ενοχοποιήσει μια απλή μεταβολική ανεπάρκεια σαν υπεύθυνη για τη νόσο του Parkinson. Το αμυλοειδές 1-42 που ακινητοποιείται από το πολυενζυμικό σύμπλοκο PDH είναι η πηγή της τοξικότητας και οδηγεί σε απώλεια βιοενεργειακού δυναμικού και νευροδιαβαστικής παραγωγής, συνέπειες που οδηγούν στο νευρωνικό θάνατο.

Σε αντίθεση με πολλούς συμβατικές υποθέσεις που εκπηγάζουν από τις παγιωμένες πρακτικές της ταυτοποίησης μιας αλληλουχίας μοριακών αντιδράσεων σαν παθογενετικό μηχανισμό και σαν θεραπευτικό στόχο, η μεταβολική υπόθεση αντιμετωπίζει τις παραπάνω αντιδράσεις σαν επιφανόμενα μιας πρωταρχικής τοξικότητας, μεταβολικής προέλευσης.

### Αντί συμπεράσματος

Η μοριακή βιολογία απαιτεί ακόμη τη με-

ρίδα του λείοντος από τη χρηματοδότηση για την έρευνα. Σε τελική ανάλυση, ακόμη και αν η βιολογία των συστημάτων, όπως η MCA, καταφέρει να προσφέρει σημαντικά δεδομένα, αυτό δεν σημαίνει ότι θα γεφυρωθεί επαρκώς το χάσμα ανάμεσα στο γονότυπο και στον φαινότυπο. Ωστόσο, ένας ανεξάρτητος παρατηρητής δεν θα δυσκολευόταν να διαπιστώσει μια διογκούμενη κρίση στην ιατρική βιοτεχνολογία, καθώς πορεύεται δίνοντας έμφαση σε ένα επιστημονικό παράδειγμα<sup>23</sup> που παραβλέπει τη δυναμική συνιστώσα των συστημάτων. Αυτό μας φέρνει στον Thomas Kuhn, τον πλέον πρόσφατο φιλόσοφο και ιστορικό των επιστημών και στα μαθήματα που μπορεί κανείς να λάβει από την ιστορία των επιστημών, όταν αναδύονται συγκρούσεις σχετικά με τις νέες κατευθύνσεις που πρέπει να πάρει η έρευνα.

Στην παρούσα συγκυρία, κάθε χρηματοδότηση που παρεκκλίνει από τη βασική ερευνητική οδό του «αιώνα των γονιδίων»<sup>21,22</sup> θα φαίνεται απαράδεκτη. Ωστόσο, στα πλαίσια της επιστημονικής έρευνας, τα γονίδια έχουν ισοδύναμη θέση με τα δυναμικά συστήματα. Το κρίσιμο στοιχείο για την ανάδειξη αυτής της ισοδυναμίας είναι η ανάπτυξη μιας τεχνολογίας ικανής να δώσει αξιόπιστες μετρήσεις που θα απαντήσουν στα ερωτήματα των δυναμικών συστημάτων. Όπως έλεγε και ο Ludwig Wittgenstein «όπου δεν υπάρχουν απαντήσεις, δεν υπάρχουν ερωτήσεις».

### Βιβλιογραφικές παραπομπές

1. Weatherall DJ. Nature Rev. Genet 2001; 2:245.
2. Polanyi M. Science 1968; 160:1308.
3. Special section on Systems Biology, Science 295, 1661 (2002).
4. H. Pattee, in Causation, Control and the Evolution of Complexity, in Downward Causation, P. B. Anderson. C. Emmeche, N. O. Finnemann, P. V. Christiansen, Eds. Aarhus Univ. Press, Langelandsgade, Denmark, 2000; p. 63-78.
5. Special section on Epigenetics. Science 2001; 293:1063.
6. Rutter J, Reick M, Wu LC, McKnight SL. Science 2001; 293:510.
7. Zhang Q, Piston DW, Goodman RH. Science 2002; 295:1895.
8. Fell D. Understanding the Control of Metabolism. Portland Press, London, 1997.
9. Kashiwaya Y, et al. J Biol Chem 1994; 269:25502.
10. Sato K, et al. FASEB J 1995; 9:651.
11. Veech RL, Chance B, Kashiwaya Y, Lardy HA, Cahill G. Jr Int Union Biochem Mol Biol Life 2001; 51:241.
12. Cahill GF. N Engl J Med 1970; 282:668.
13. Lardy HA, Hanson RG, Phillips PH. Arch Biochem 1945; 6:41.
14. Veech R. Personal communication.
15. Garber K. Nature Biotechnol 2002; 20:207.
16. Horrobin D. Nature Biotechnol 2002; 19:1099.
17. Hoshi M, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:2719.
18. Hoshi M, et al. J Biol Chem 1997; 272:2038.
19. Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, Clarke K, Veech R. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:5440.
20. Strohmman R. Nature Biotechnol 1997; 15:194.
21. Fox-Keller E. The Century of the Gene. Harvard Univ Press, Cambridge, MA, 2001.
22. Lewontin R. The Triple Helix. Harvard Univ Press, Cambridge, MA, 2000.
23. Kuhn T. The Structure of Scientific Revolutions. Univ of Chicago Press, Chicago, IL, ed. 3, 1996, chap. 8.